

Cervista™ HPV HR

Cervista® HPV HR

REF 92-011, PRD-01560

UTILISATION PRÉVUE

Le test Cervista® HPV HR est prévu pour deux utilisations :

- 1) Servir de guide pour la prise en charge d'un patient s'il est utilisé conjointement avec un examen de cytologie cervicale chez les femmes âgées de 30 ans et plus.
- 2) Servir au triage de patients présentant des cellules pavimenteuses de signification indéterminée après test de Pap (ASC-US) afin de déterminer la nécessité de l'orientation vers un spécialiste de colposcopie.

IVD

92-011-



-30 °C  -15 °C

PRD-01560-



Hologic UK Ltd.
Link 10, Napier Way,
Crawley, West Sussex
RH10 9RA UK
+44 (0) 1293 522080

Ne pas conserver dans un congélateur sans givre.

Protéger de la lumière.

POUR L'EXPORTATION UNIQUEMENT. NE PEUT ÊTRE VENDU AUX ÉTATS-UNIS NI AU CANADA.

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS UTILISÉES

SYMBOLES HARMONISÉS UTILISÉS

RÉSUMÉ ET EXPLICATION DU TEST

PRINCIPES DE LA PROCÉDURE

RÉACTIFS FOURNIS

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

SPÉCIFICATIONS DE CONSERVATION ET DE MANIPULATION

RÉACTIFS ET MATÉRIAUX SUPPLÉMENTAIRES

MATÉRIAUX REQUIS MAIS NON FOURNIS

PRÉLÈVEMENT DES ÉCHANTILLONS, EXTRACTION D'ADN ET CONSERVATION POUR L'ANALYSE

PROCÉDURE DE TEST
NOTES PROCÉDURALES
INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS
CONTRÔLE DE LA QUALITÉ
LIMITES
CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE
RÉFÉRENCES
GUIDE DE DÉPANNAGE

ABRÉVIATIONS UTILISÉES

ASC-US :	Cellules pavimenteuses atypiques de signification indéterminée
CIN :	Néoplasie intra-épithéliale cervicale
ADN :	Acide désoxyribonucléique
FAM :	Colorant de carboxyfluorescéine
FRET :	Transfert d'énergie de fluorescence
FOZ :	Fold over zero (signal d'échantillon ou de contrôle divisé par le signal No Target Control)
gDNA :	ADN génomique
HIST2H2BE :	Gène d'histone humaine 2, gène H2be
HPV :	Papillomavirus humain
HR :	Haut risque
Max :	Maximum
Min :	Minimum
MTA :	Automatisation moyenne de la production
NTC :	Pas de contrôle cible (No Target Control)
Oligo :	Oligonucléotide
Pap :	Test de cytologie cervicale de Papanicolau
Red :	Colorant rouge Redmont
RFU :	Unité de fluorescence relative

RÉSUMÉ ET EXPLICATION DU TEST

Environ 11 000 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus invasif et plus de 3 500 décès sont projetés annuellement aux États-Unis.¹ Pour le stade précoce du cancer du col de l'utérus, le taux de survie relatif à 5 ans est de 92 % et pour tous les stades du cancer du col de l'utérus, le taux de survie à 5 ans est d'environ 72 %.¹ Le cancer du col de l'utérus est causé par une infection persistante par le papillomavirus humain (HPV).² Il a déjà été démontré que le cancer du col de l'utérus pourrait être aisément évité par la mise en œuvre de programmes de dépistage cytologiques et d'HPV facilitant la détection et le traitement de lésions pré-cancéreuses.

Plus de 100 types d'HPV ont été documentés dans la littérature, dont 40 environ infectent la région anogénitale et sont transmis sexuellement. Parmi les types d'HPV transmis sexuellement, 14 génotypes oncogéniques (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68), dits types à haut risque (HR), s'avèrent être à l'origine de la majorité des cancers du col de l'utérus.^{1,2} La présence d'ADN d'HPV à haut risque conjointement avec un résultat cytologique équivoque ou ambigu (ASC-US) chez une femme fait présager la présence d'un risque élevé de néoplasie intra-épithéliale sous-jacente 2 ou 3 (CIN 2 ou CIN 3).^{4,6,7} CIN 3, bien que seulement présent dans environ 5 % des cas d'ASC-US,⁵ est un précurseur immédiat du cancer du col de l'utérus et sa détection est donc très importante pour la prise en charge des patients.² Par conséquent, l'identification des femmes présentant une cytologie ASC-US conjointement avec un risque élevé d'infection par HPV est une aide utile permettant aux cliniciens de choisir les femmes qui sont à surveiller ou à traiter plus agressivement.^{2,4,8,9}

Dès 2002, des directives de prise en charge de patients ont été publiées par plusieurs groupes de professionnels de la santé des États-Unis recommandant pour les femmes des programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus en fonction de l'âge, de la présence d'anomalies cytologiques dans un échantillon de test de Pap et d'autres facteurs.^{6,10,11} Ces directives de prise en charge de patients recommandent des tests pour détecter la présence de types d'HPV à haut risque comme outil de dépistage régulier, conjointement avec un examen cytologique dans des cas spécifiques. Les recommandations principales des directives de pratique professionnelle les plus récentes (*2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests*) comprennent : 1) le dépistage des femmes de plus de 30 ans à partir notamment d'examens cytologiques ; et 2) la prise en charge des femmes de plus de 20 ans présentant des cellules ASC-US.^{3,11} Dans tous les cas, les décisions de prise en charge de patient reflètent les antécédents cytologiques généraux des patientes et autres facteurs de risque outre la présence ou l'absence de types d'HPV à haut risque.^{6,8,11}

PRINCIPES DE LA PROCÉDURE

Le test Cervista[®] HPV HR est un test qualitatif de diagnostic in vitro pour la détection d'ADN de 14 types d'HPV à haut risque : les types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68.

Le test Cervista[®] HPV HR utilise le procédé chimique Invader[®], méthode d'amplification de signal pour la détection de séquences d'acide nucléique spécifiques. Cette méthode utilise deux types de réactions isothermes : une réaction primaire qui a lieu sur la séquence d'ADN ciblée et une réaction secondaire qui produit un signal fluorescent (voir Figure 1). Dans la réaction primaire, deux types d'oligonucléotides spécifiques séquentiels (c.-à-d. un oligonucléotide sonde et un oligonucléotide Invader[®]) se lient à la séquence cible d'ADN. Lorsque ces oligonucléotides recouvrent la séquence cible par au moins une paire de bases, une structure invasive se forme servant de substrat pour l'enzyme Cleavase[®]. L'enzyme clive la portion 5' (fragment) de la sonde à la position du recouvrement.

Les sondes sont présentes en excédent molaire important et vont rapidement sur la séquence cible et se détachent de sorte que de nombreux fragments 5' détachés sont générés par séquence cible. Les fragments clivés se lient à un oligonucléotide universel de transfert d'énergie de fluorescence (FRET) en épingle à cheveux créant ainsi une autre structure invasive reconnue par l'enzyme Cleavase[®] comme substrat. L'enzyme clive les oligonucléotides FRET entre le fluorophore et la molécule quencher et produit un signal de fluorescence pendant que les fragments clivés se mettent en mouvement. Pour chaque copie de cible, les réactions primaires et secondaires combinées résultent en une amplification de signal de 10^6 à 10^7 fois par heure.¹² Les séquences de fragment et les oligonucléotides FRET sont universels puisqu'ils ne sont pas complémentaires à la séquence ciblée.

Les réactifs pour ce test sont fournis sous forme de trois mélanges d'oligonucléotides qui détectent les 14 types d'HPV groupés en fonction de leur rapprochement phylogénique, c'est-à-dire des types viraux avec des séquences d'ADN semblables. Les oligonucléotides qui se lient au gène de l'histone humaine 2 (H2be, HIST2H2BE) sont aussi présents dans ces trois mélanges d'oligonucléotides. L'HIST2H2BE sert de contrôle interne produisant un signal semi-quantitatif de l'ADN cellulaire présent dans l'échantillon. Le format du test Cervista[®] HPV HR permet la détection simultanée de séquences d'ADN d'HPV et d'HIST2H2BE dans un seul puits en utilisant deux séquences différentes de fragment 5' sur les sondes ainsi que deux oligonucléotides FRET différents, ayant chacun un fluorophore distinct spectralement (FAM et Red). Comme prévu, les fragments 5' détachés se lient uniquement avec leurs oligonucléotides FRET respectifs pour générer un signal spécifique à la cible (voir Figure 1).

Un résultat positif indique la présence d'au moins un des 14 types à haut risque dans l'échantillon d'ADN. Ce résultat est représenté par un signal fluorescent FAM qui se trouve au-dessus d'une valeur seuil dérivée empiriquement. Pour chaque réaction, un résultat négatif est représenté par un signal fluorescent FAM qui se trouve au-dessous d'une valeur seuil dérivée empiriquement. Comme moyen de détermination de la quantité relative d'ADN de l'échantillon dans chaque réaction, l'HIST2H2BE humain est mesuré par un signal fluorescent Red qui se trouve au-dessus d'une valeur seuil dérivée empiriquement dans chaque réaction. La mesure de cette cible sert de mécanisme de contrôle de la qualité pour confirmer qu'un résultat négatif n'est pas causé par un échantillon insuffisant.

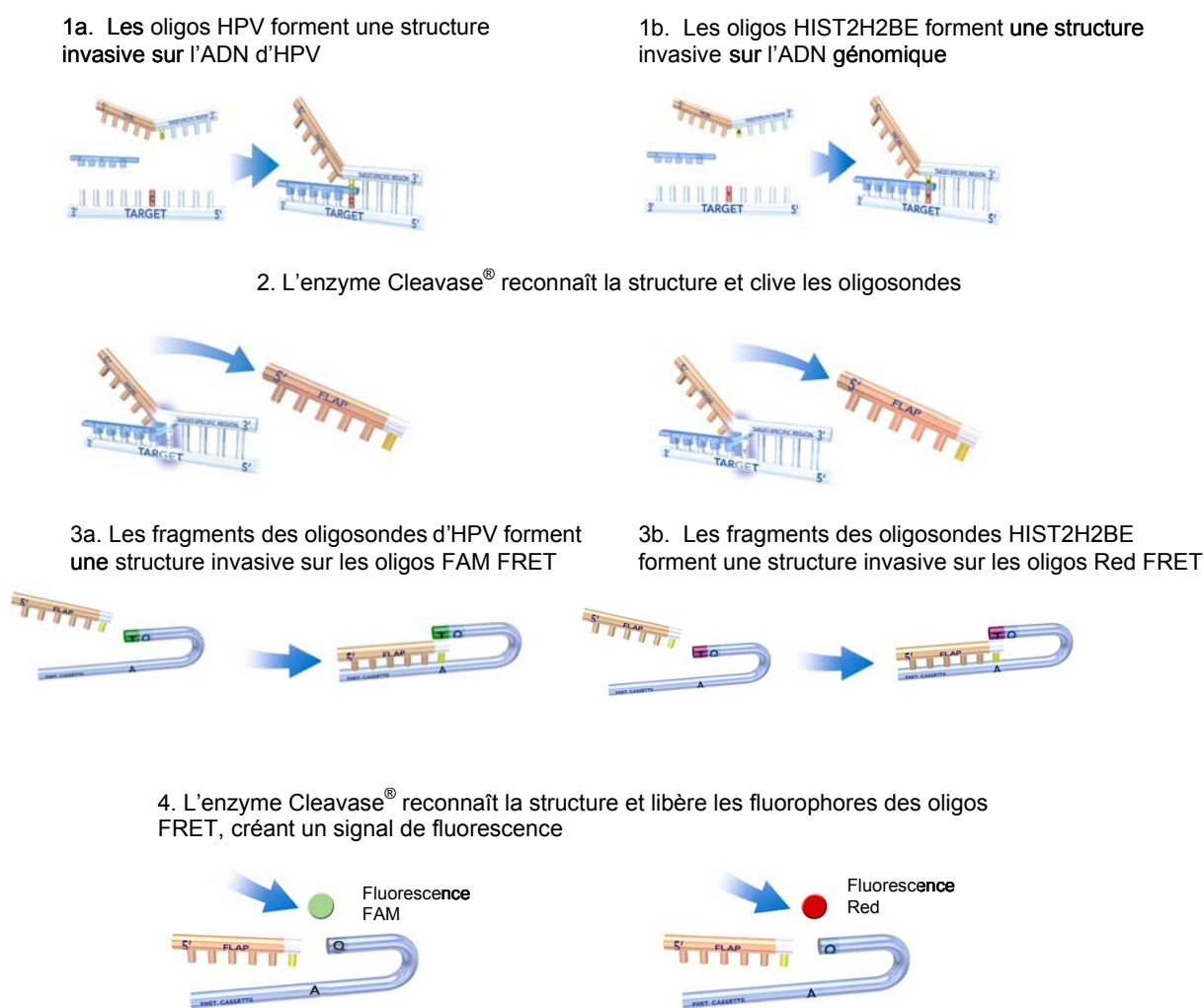


Figure 1 : Représentation graphique du procédé chimique Invader® dans Cervista® HPV HR

RÉACTIFS FOURNIS

Tableau 1 : Cervista® HPV HR - Contenu

Réactif	Abréviation de l'étiquette du flacon	Nombre de flacons et volume de réactif (REF 92-011)	Nombre de flacons et volume de réactif (REF PRD-01560)	Description du composant
HPV Oligo Mix 1	O1 (capuchon bleu et bande bleue)	1 x 1 400 µl	8 x 1 400 µl	Oligonucléotides avec affinité pour les types d'HPV 51, 56 et 66 en suspension dans l'eau et tampon MOPS (pH 7,5)
HPV Oligo Mix 2	O2 (capuchon jaune et bande jaune)	1 x 1 400 µl	8 x 1 400 µl	Oligonucléotides avec affinité pour les types d'HPV 18, 39, 45, 59 et 68 en suspension dans l'eau et tampon MOPS (pH 7,5)
HPV Oligo Mix 3	O3 (capuchon orange et bande orange)	1 x 1 400 µl	8 x 1 400 µl	Oligonucléotides avec affinité pour les types d'HPV 16, 31, 33, 35, 52 et 58 en suspension dans l'eau et tampon MOPS (pH 7,5)
Cleavase® Enzyme Solution	E (capuchon mauve et bande mauve)	1 x 1 100 µl	8 x 970 µl	Cleavase® Enzyme suspendue dans 140 mM MgCl ₂ , 10 mM Tris (pH 8,0), 25 mM KCl, 0,25 % Tween 20, 0,25 % Nonidet P40, 25 % glycérol et 0,05 mg/ml BSA
HPV Control 1	C1 (capuchon transparent et bande noire)	1 x 350 µl	8 x 350 µl	1 000 copies/µl clonées avec l'ADN d'HPV de type 51 et 3 000 copies/µl clonées d'ADN d'HIST2H2BE dans une solution de tRNA de levure et 10 mM Tris, 0,1 mM tampon EDTA
HPV Control 2	C2 (capuchon transparent et bande noire)	1 x 350 µl	8 x 350 µl	1 000 copies/µl clonées avec l'ADN d'HPV de type 18 et 3 000 copies/µl clonées d'ADN d'HIST2H2BE dans une solution de tRNA de levure et 10 mM Tris, 0,1 mM tampon EDTA
HPV Control 3	C3 (capuchon transparent et bande noire)	1 x 350 µl	8 x 350 µl	1 000 copies/µl clonées avec l'ADN d'HPV de type 16 et 3 000 copies/µl clonées d'ADN d'HIST2H2BE dans une solution de tRNA de levure et 10 mM Tris, 0,1 mM tampon EDTA
Pas de contrôle cible (No Target Control)	NTC (capuchon transparent et bande noire)	1 x 350 µl	8 x 350 µl	tRNA de levure et 10 mM Tris, 0,1 mM tampon EDTA

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

1. Pour usage diagnostic *in vitro*.
2. Les précautions de sécurité universelles doivent être utilisées pour manipuler tout tissu ou liquide humain. Les échantillons doivent être mis au rebut en fonction des spécifications locales.
3. Ne pas rassembler les réactifs de lots différents ou de flacons différents dans le même lot.
4. Ne pas utiliser les réactifs au-delà de leur date d'expiration.
5. Les composants des produits (résidus de produit, emballage) peuvent être considérés comme des déchets de laboratoire. Jeter les réactifs non utilisés et les déchets conformément aux règlements nationaux et locaux applicables.

SPÉCIFICATIONS DE CONSERVATION ET DE MANIPULATION

- Conserver tous les réactifs entre -30 °C et -15 °C.
- Ne pas utiliser les réactifs après la date d'expiration indiquée à l'extérieur de l'emballage.
- Ne pas conserver dans un congélateur sans givre.
- Protéger de la lumière.
- Avant l'emploi, retirer les réactifs du congélateur et les laisser dégeler pendant au moins 30 minutes à température ambiante ou en s'assurant qu'ils sont complètement dégelés par inspection visuelle.
- Mélanger les réactifs au vortex avant chaque utilisation.
- Hologic recommande de ne pas soumettre les réactifs Cervista® HPV HR à plus de six (6) cycles de gel / dégel.
- Préparer des mélanges de réaction avant chaque utilisation. Le mélange de réaction préparé doit être utilisé dans les 30 minutes.

RÉACTIFS ET MATÉRIAUX SUPPLÉMENTAIRES

Le logiciel Invader Call Reporter® est un élément nécessaire de ce test IVD. Ce logiciel est fourni une fois avec la commande initiale du test Cervista® HPV HR, puis par la suite, avec les mises à jour du logiciel. S'adresser au distributeur local pour demander des copies supplémentaires.

Le kit d'extraction d'ADN Genfind® (Genfind® DNA Extraction Kit) est un accessoire du test Cervista® HPV HR. S'adresser au représentant local pour commander le kit d'extraction d'ADN Genfind® (REF 95-449)

MATÉRIAUX REQUIS MAIS NON FOURNIS

Articles consommables

- Embouts de pipette, filtre anti-aérosol sans nucléase
- Plaques en polypropylène à 96 puits
- Feuilles scellantes transparentes pour plaques
- Huile minérale de qualité biologie moléculaire
- Tubes de polypropylène stériles de 2,0 ml et capuchons vissés

Matériel

- Système Cervista MTA® pour les utilisateurs de l'automatisation
- Pipettes
- Mélangeur Vortex
- Lecteur de plaque à fluorescence Tecan® Infinite™ F200, Tecan® GENios™ ou BioTek® FLx800™
- PC de bureau avec système d'exploitation Microsoft® Windows® et logiciels Microsoft® Excel et Adobe® Reader®.
- Cycleur thermique ou four pouvant maintenir des températures de réaction appropriées

PRÉLÈVEMENT DES ÉCHANTILLONS, EXTRACTION D'ADN ET CONSERVATION POUR L'ANALYSE

Les échantillons cervicaux qui peuvent être testés par le test Cervista® HPV HR comprennent ce qui suit

- Les échantillons prélevés dans la solution PreservCyt® de préservation test du ThinPrep® Pap, à l'aide d'un dispositif de prélèvement approprié.
- Les échantillons prélevés dans le liquide de conservation SurePath™ à l'aide d'un un dispositif de prélèvement approprié

Les échantillons cervicaux dans la solution PreservCyt® peuvent être conservés à température ambiante (20 – 30 °C) pendant un maximum de 24 semaines avant d'effectuer le test.

Les échantillons cervicaux dans un liquide de conservation SurePath™ peuvent être conservés à température ambiante (20 – 30 °C) pendant un maximum de 6 semaines avant d'effectuer le test.

Le kit d'extraction d'ADN Genfind® (REF 95-449) a été validé pour être utilisé avec le test Cervista® HPV HR. La procédure recommandée pour l'extraction d'ADN d'échantillons cervicaux dans une solution PreservCyt® ou un liquide de conservation SurePath™ est incluse dans le mode d'emploi du kit d'extraction d'ADN Genfind®.

Les laboratoires exécutant le test Cervista® HPV HR avec une méthode d'extraction différente de celle indiquée dans le kit d'extraction d'ADN validée Genfind® sont responsables de la validation de cette méthode.

Les échantillons d'ADN peuvent être conservés entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de quatre semaines. Pour conserver les échantillons au-delà de quatre semaines, les placer dans un congélateur entre -30 °C et -15 °C.

PROCÉDURE DE TEST À L'AIDE DU SYSTÈME CERVISTA® MTA

Reportez-vous au manuel de l'utilisateur du Cervista® MTA (Numéro de pièce : MAN-02378-002) pour l'utilisation du système automatisé afin d'effectuer le test Cervista® HPV HR.

PROCÉDURE DE TEST MANUEL CERVISTA® HPV HR

Procédure de réaction

1. Ajouter 10 µl de chaque ADN de contrôle et d'échantillon à trois puits d'une plaque à 96 puits comme indiqué sur la grille de placement des échantillons (voir Figure 2).

	Mix 1	Mix 2	Mix 3	Mix 1	Mix 2	Mix 3	Mix 1	Mix 2	Mix 3	Mix 1	Mix 2	Mix 3
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	C1	C1	C1	S5	S5	S5	S13	S13	S13	S21	S21	S21
B	C2	C2	C2	S6	S6	S6	S14	S14	S14	S22	S22	S22
C	C3	C3	C3	S7	S7	S7	S15	S15	S15	S23	S23	S23
D	NTC	NTC	NTC	S8	S8	S8	S16	S16	S16	S24	S24	S24
E	S1	S1	S1	S9	S9	S9	S17	S17	S17	S25	S25	S25
F	S2	S2	S2	S10	S10	S10	S18	S18	S18	S26	S26	S26
G	S3	S3	S3	S11	S11	S11	S19	S19	S19	S27	S27	S27
H	S4	S4	S4	S12	S12	S12	S20	S20	S20	S28	S28	S28

Figure 2 : Grille de la plaque de test Cervista® HPV HR

2. Recouvrir chaque puits avec 20 µl d'huile minérale et avec une feuille scellante de plaque pour minimiser l'évaporation.
3. Incuber les échantillons à 95 °C pendant 5 minutes dans un cycleur thermique.
4. Mélanger les réactifs et les mélanges de réaction complètement et de manière homogène avant l'emploi.

5. Préparer les mélanges de réaction comme indiqué sur la feuille de préparation du mélange (imprimée en utilisant le logiciel Invader Call Reporter®) ou conformément aux calculs du tableau 2. Préparer un mélange de réaction pour chacun des trois mélanges HPV Oligo Mix.

Tableau 2. Directives de préparation du mélange de réaction

Composant	μl / puits	Nombre de réactions (Échantillons et contrôles (k))	Surtitrage 25 %	Volume total
HPV Oligo Mix 1, 2 ou 3	8 μl	k	1,25	= $8k(1,25)$
Cleavase® Enzyme Solution	2 μl	k	1,25	= $2k(1,25)$
Volume du mélange total	10 μl	k	1,25	= $10k(1,25) \mu\text{l}$

6. Diminuer la température du cycleur thermique jusqu'à 63 °C.
7. Ajouter 10 μl du mélange de réaction approprié à chaque puits contenant un contrôle ou un échantillon (voir Figure 2), en prenant soin de pipetter au-dessous de l'huile minérale.
8. Incuber la plaque à 63 °C pendant 4 heures.

Collecte des données

1. Toujours laisser la plaque atteindre la température ambiante avant la lecture. Si la plaque ne peut pas être lue immédiatement, la conserver entre 2 °C et 8 °C (il est recommandé de lire la plaque dans les 24 heures après la fin du test).
2. Placer la plaque à 96 puits (le puits A1 doit être au coin supérieur gauche) dans le porte-plaque du lecteur de plaque à fluorescence. Retirer le ruban d'étanchéité de la plaque.
3. Définir le type de plaque pour établir les coordonnées et la hauteur de la sonde pour le type de plaque particulier. Enregistrer les paramètres.
4. Lire la plaque entière. Deux acquisitions séparées sont requises : FAM (Excitation = 485 nm, Émission = 530 nm) et Red (Excitation = 560 nm, Émission = 612 nm). Pour détecter le signal HPV, l'instrument doit être réglé pour détecter d'abord le colorant FAM. Pour détecter l'ADN génomique de l'échantillon, l'instrument doit être réglé sur la détection du colorant Red.
5. Ajuster le gain du lecteur de plaque à fluorescence pour qu'il soit dans la plage dynamique linéaire du lecteur conformément aux directives du fabricant. Le gain doit être réglé de manière à ce que No Target Control (NTC) fournisse des valeurs dans la plage de contrôle du lecteur, avec un RFU minimum de 600. Les valeurs NTC des lectures FAM et Red ne doivent pas obligatoirement être identiques.

NOTES PROCÉDURALES ET PRÉCAUTIONS

1. Les laboratoires doivent utiliser les bonnes pratiques de laboratoire et respecter toutes les exigences réglementaires fédérales, nationales et locales applicables.
2. Mélanger les échantillons, les réactifs et les mélanges de réaction complètement et uniformément.
3. Utiliser des embouts de pipette anti-aérosol jetables, stériles et sans nucléase pour chaque ajout et transfert afin d'éviter la contamination croisée.
4. Utiliser des tubes de polypropylène jetables, sans nucléase, pour préparer les mélanges de réaction.
5. Vérifier que le type de plaque à 96 puits est compatible avec le cycleur thermique spécifique et le lecteur de plaque à fluorescence à utiliser avant de commencer le test.*
6. Utiliser uniquement du matériel étalonné.
7. Les contrôles de test doivent être ajoutés à leurs positions désignées sur la grille de placement de test indiquée sur la figure 2 afin que le logiciel Invader Call Reporter® fonctionne correctement.

8. Utiliser de l'huile minérale fraîche pour chaque configuration de réaction (ne pas remettre ces réactifs dans leur flacon d'origine une fois qu'ils ont été distribués).
9. Consulter la grille de placement des échantillons pour assurer que le mélange correct est ajouté à la colonne appropriée.*
10. Toujours placer l'embout de la pipette près du fond du puits pour assurer que le mélange de réaction est ajouté au-dessous de la couche d'huile minérale. Mélanger en remplissant et en vidant soigneusement l'embout de la pipette 3 à 5 fois.*

*Les notes de procédure 5, 9 et 10 ne s'appliquent pas au système Cervista® MTA.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Un rapport signal / bruit (signal d'échantillon mesuré par rapport au signal d'un puits de réaction No Target Control) est généré pour chacune des trois réactions. Ce rapport signal / bruit est appelé FOZ (Fold-Over-Zero). Un résultat final positif ou négatif ou indéterminé pour un échantillon est généré en fonction de l'analyse de trois puits de réaction séparés.

Le rapport entre les valeurs HPV FOZ générées par les trois mélanges de réaction détermine si un échantillon est positif. Le rapport HPV FOZ est calculé en divisant la valeur HPV FOZ la plus haute de l'un des trois mélanges de réaction par la valeur HPV FOZ la plus basse des trois. Quand une valeur quelconque FOZ est inférieure à 1, elle est arrondie à 1 pour le calcul du rapport. Si le rapport HPV FOZ est supérieur ou égal à 1,525, l'échantillon est positif pour HPV. Cependant, dans un sous-groupe d'infections mélangées, les trois puits de réaction peuvent générer un signal bien plus élevé que le contrôle. Dans certains cas, ces infections mélangées peuvent générer des signaux positifs ou d'intensité semblable dans les trois puits de réaction et, par conséquent, un rapport HPV FOZ inférieur à 1,525. Pour éviter toute possibilité d'obtenir un résultat faussement négatif à cause des trois situations positives décrites ci-dessus, un deuxième calcul est appliqué comme suit : quand le rapport FOZ est inférieur à 1,525, mais si les trois valeurs FOZ de réaction individuelle sont supérieures ou égales à une deuxième valeur seuil de 1,93, l'échantillon est positif pour HPV.

Un appel indéterminé est généré dans trois situations différentes 1) quand le % CV entre les valeurs gDNA FOZ est $\geq 25,0$ % (% CV élevé), 2) quand les trois valeurs HPV FOZ sont $< 0,7$ (HPV FOZ bas) et 3) quand le gDNA FOZ moyen d'un échantillon négatif est $< 1,5$ (gDNA bas).

La figure 3 représente un résumé des critères d'appel de l'échantillon décrits ci-dessus.

Terminologie

HPV FOZ : Pour chaque HPV Oligo Mix, diviser le signal FAM de l'échantillon par le signal FAM de No Target control.

Rapport HPV FOZ : La valeur de HPV FOZ la plus élevée des trois HPV Oligo Mixes divisée par la valeur la moins élevée HPV FOZ des trois HPV Oligo Mixes (normalisée à 1,0 si FOZ est inférieur à 1,0).

gDNA FOZ moyen : Valeur moyenne déterminée par les trois valeurs DNA FOZ génomiques obtenues à partir des trois mélanges de réaction, calculée en divisant le signal Red de l'échantillon par le signal Red du No Target Control.

% CV gDNA FOZ : % du coefficient de variation pour les valeurs gDNA FOZ générées par les trois HPV Oligo Mix.

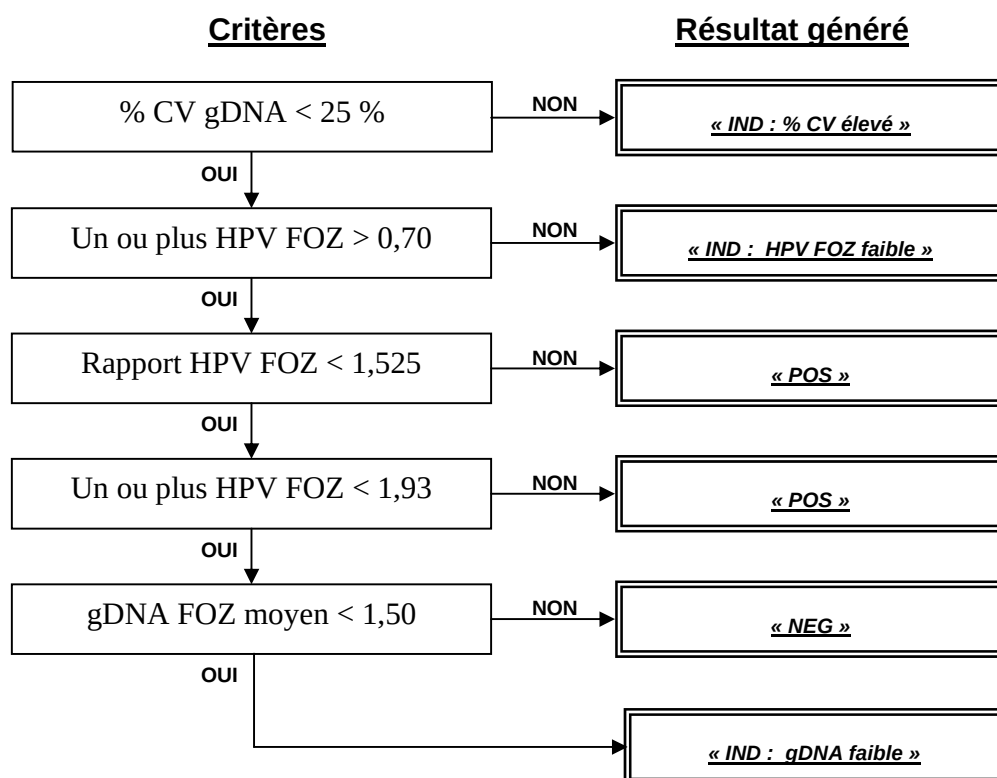


Figure 3 : Critères pour les échantillons et les témoins HPV

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

Contrôle négatif

1. No Target Control doit fournir les résultats appropriés afin que les échantillons de cette plaque soient valides. Si les contrôles ne sont pas conformes à ces critères, les échantillons et les contrôles de cette plaque sont invalides et le test doit être répété (voir Tableau 3).
2. Le signal minimum pour les trois mélanges doit être supérieur ou égal à 600 RFU (≥ 600).
3. Le % CV du signal moyen FAM des trois mélanges doit être inférieur à 25,0 % ($< 25,0$ %), sinon les échantillons et les contrôles de cette plaque seront invalides et le test devra être répété (voir Tableau 3).
4. Le % CV du signal gDNA moyen des trois mélanges doit être inférieur à 25,0 % ($< 25,0$ %).

Tableau 3 : Critères de No Target Control (Pas de contrôle cible)

Résultat	Signal HPV min.	Signal gDNA min.	% CV max. (HPV et gDNA)
Valide	600	600	24,9 %

Contrôles HPV

1. Les contrôles HPV (Contrôles HPV 1-3) doivent fournir les résultats appropriés pour que le test soit valide. Si les contrôles ne sont pas conformes à ces critères, les échantillons de cette plaque sont aussi invalides et le test doit être répété (voir Tableau 4).
2. Un rapport HPV FOZ est déterminé en divisant le HPV FOZ le plus élevé des trois mélanges de réaction par le HPV FOZ le moins élevé des trois mélanges (normalisé à 1,0 si inférieur à 1,0). Le contrôle HPV 1 doit fournir une valeur HPV FOZ positive ($\geq 1,525$) pour uniquement HPV Oligo Mix 1, le contrôle HPV 2 doit fournir une valeur HPV FOZ positive ($\geq 1,525$) pour uniquement HPV Oligo Mix 2 et le contrôle HPV 3 doit fournir une valeur HPV FOZ positive ($\geq 1,525$) pour uniquement HPV Oligo Mix 3.
3. Le gDNA FOZ moyen des trois mélanges doit être supérieur ou égal à 1,50 ($\geq 1,50$), sinon le contrôle est invalide pour le gDNA faible.
4. Le % CV du signal gDNA FOZ moyen des trois mélanges doit être inférieur à 25,0 % ($< 25,0 \%$).

Tableau 4 : Contrôle HPV et critères d'échantillon

Contrôle	Résultat	Rapport HPV FOZ	FOZ mix positif	gDNA FOZ moyen	% CV gDNA FOZ
HPV Control 1	Contrôle valide	$\geq 1,525$	Mix 1 seulement	$\geq 1,50$	$< 25,0 \%$
HPV Control 2	Contrôle valide	$\geq 1,525$	Mix 2 seulement	$\geq 1,50$	$< 25,0 \%$
HPV Control 3	Contrôle valide	$\geq 1,525$	Mix 3 seulement	$\geq 1,50$	$< 25,0 \%$

Vérification du test

1. Les résultats d'échantillon sont valides quand les contrôles positifs et négatifs fournissent des résultats corrects. Si No Target Control (contrôle négatif) est invalide ou si un résultat pour le ou les contrôles positifs est invalide, tous les résultats d'échantillon de cette plaque sont invalides et le processus doit être répété. Consultez les sections de dépannage se trouvant dans le mode d'emploi et dans le manuel d'utilisation du logiciel pour Invader Call Reporter®. Reportez-vous à la section dépannage du manuel d'utilisation du Cervista® MTA (Numéro de pièce MAN-02378-002) pour le système Cervista® MTA.
2. Toutes les spécifications de contrôle de la qualité doivent être exécutées conformément aux règlements locaux et nationaux ou aux exigences d'accréditations.

LIMITES

1. Le test Cervista® HPV HR détecte l'ADN de types HPV à haut risque 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68. Ce test ne détecte pas l'ADN de types d'HPV à faible risque (6, 11, 42, 43, 44).
2. Le test Cervista® HPV HR montre une réactivité croisée à deux types d'HPV de risque inconnu. Un résultat positif pour HPV a été observé avec 5 000 copies/réactions d'HPV type 67 et 50 000 copies / réactions d'HPV type 70.
3. Un résultat négatif n'exclut pas la possibilité d'infection par HPV parce que de très faibles taux d'infection ou une erreur d'échantillonnage peut causer un résultat faussement négatif.
4. Le test a été validé pour être utilisé uniquement avec des échantillons de cytologie cervicale prélevés dans une solution PreservCyt® ou un liquide de conservation SurePath™.
5. La performance du test Cervista® HPV HR a été établie en utilisant de l'ADN extrait avec le kit d'extraction Genfind®.

6. Une interférence de test a été observée pour des échantillons cervicaux prélevés dans une solution PreservCyt[®] contaminés par des taux élevés (2 %) de gelée spermicide et/ou de crèmes fongiques lorsque l'ADN a été isolé avec le kit DNA Extraction Genfind[®] Kit. Dans ces conditions, des résultats faussement négatifs peuvent être obtenus.
7. Une interférence de test a été observée pour des échantillons cervicaux prélevés dans du liquide de conservation SurePath[™] contaminés par de la gelée spermicide et/ou des crèmes fongiques (à des taux de l'ordre de 0,5 %) et du lubrifiant intime ASTROGLIDE[®] (à des taux de l'ordre de 0,5 %) lorsque l'ADN a été isolé avec le kit DNA Extraction Genfind[®] Kit. Dans ces conditions, des faux négatifs peuvent être obtenus. Les interférences potentielles du lubrifiant intime ASTROGLIDE[®] n'ont pas été testées sur les échantillons cervicaux prélevés dans une solution PreservCyt[®].

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE

Performance d'essai clinique

Une étude clinique multi-centrique, transversale et prospective a été menée pour évaluer la performance du test Cervista[®] HPV HR pour la détection du papillomavirus humain et de néoplasie intra-épithéliale cervicale 2 ou plus élevé (CIN2+) dans des échantillons de cytologie liquides. Des échantillons de cytologie ThinPrep[®] résiduels ont été prélevés chez 3 540 femmes au cours d'examens usuels de dépistage de cancer du col utérin. Cette étude comprenait 2 026 femmes âgées de 30 ans et plus avec des résultats de cytologie normaux (WNL) et 1 514 femmes âgées de 18 ans et plus avec des résultats ASC-US. Des échantillons de cytologie ont été prélevés dans 89 sites cliniques dans tous les États-Unis. L'ADN a été extrait d'échantillons cervicaux ThinPrep[®] résiduels qui restaient après la fin des procédures de dépistage du cancer du col utérin usuelles. L'ADN a été ensuite testé en utilisant le test Cervista[®] HPV HR.

La performance analytique du test a été mesurée par rapport aux résultats par PCR / séquençage. Les échantillons d'ADN résiduels provenant des sujets ASC-US et WNL ont été utilisés pour l'amplification et le séquençage de la PCR. Les échantillons d'ADN ont été amplifiés en utilisant les amorces déterminées par consensus pour le gène HPV L1. Une portion du gène bêta-globuline humain a été également amplifiée en tant que contrôle interne. Les amplicons purifiés ont été utilisés comme modèles dans les réactions de séquençage multiples pour 14 types d'HPV à haut risque : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68. Les données de séquençage ont été analysées en utilisant un logiciel d'alignements de séquences variés.

Une comparaison entre le test Cervista[®] HPV HR et la méthode de PCR / séquençage parmi les sujets ASC-US et WNL a résulté en une concordance générale de 86,1 % entre les deux méthodes (IC de 95 % = 84,9 - 87,3 %). La concordance de pourcentage positif entre les deux méthodes était de 91,8 (89,7 - 93,6 %) et la concordance de pourcentage négatif était de 84,2 % (IC de 95 % = 82,7 - 85,7).

La performance clinique du test Cervista[®] HPV HR a été mesurée par rapport aux résultats de colposcopie et d'histologie. Des échantillons de biopsie ont été prélevés chez des femmes avec des résultats de cytologie ASC-US comme justifié par les normes des directives de soins à chaque site clinique participant. Les résultats d'histologie consensuels fournis par un groupe de révision central ont servi de « norme idéale » pour déterminer la présence ou l'absence de maladie. En absence de données histologiques, le manque de lésions cervicales visibles colposcopiquement et l'absence de biopsie ont été considérés comme signifiant une absence de maladie.

Il y a eu 1 347 sujets ASC-US avec un état de maladie connu (histologie centrale ou colposcopie négative) et des résultats de test Cervista[®] HPV HR. Les tableaux 5 et 6 représentent une comparaison entre les résultats Cervista[®] HPV HR et les résultats de colposcopie / l'histologie centrale.

Tableau 5 : Résultats de Cervista® HPV HR par rapport aux résultats de colposcopie / histologie consensuelle (CIN2+) chez les femmes avec cytologie ASC-US

Cervista® HPV HR	Colposcopie / Histologie		
	Positif ^b	Négatif ^c	Total
Positif	64	705	769
Négatif^a	5	573	578
Total	69	1 278	1 347

^a Inclut les résultats indéterminés

^b CIN2+ Histologie

^c Aucun CIN ou CIN1 par histologie centrale ou colposcopie sans histologie centrale

Tableau 6 : Résultats de Cervista® HPV HR par rapport aux résultats de colposcopie / histologie consensuelle (CIN3+) chez les femmes avec cytologie ASC-US

Cervista® HPV HR	Colposcopie / Histologie		
	Positif ^b	Négatif ^c	Total
Positif	22	705	727
Négatif^a	0	573	573
Total	22	1 278	1 300

^a Inclut les résultats indéterminés

^b CIN3+ incluant un adénocarcinome in situ

^c Aucun CIN ou CIN2 par histologie centrale ou colposcopie sans histologie centrale

Chez les femmes avec cytologie ASC-US, la sensibilité clinique du test pour CIN2+ était de 92,8 % (IC de 95 % = 83,9 % - 97,6 %) et la valeur prédictive négative était de 99,1 % (IC de 95 % = 98,0 - 99,7). La sensibilité clinique et les valeurs prédictives négatives du test pour CIN 3 sont toutes deux de 100 % (IC de 95 % = 84,6 % - 100 % et 99,4 % - 100 %).

Un nombre de variables clés sont connues pour influencer sur les caractéristiques de performance des tests HPV dans une étude clinique. Ces variables comprennent, mais sans s'y limiter, les techniques d'échantillonnage cervical, la qualité des résultats de cytologie, l'âge de la population testée, la prévalence de la maladie, les méthodes de constatation de la maladie et les méthodes d'interprétation cytologique. Étant donné le nombre de variables applicables aux tests d'HPV usuels entre les nombreux sites cliniques, il est à noter que de nombreux résultats obtenus par l'essai clinique Hologic sont semblables à ceux obtenus dans les conditions d'essai contrôlées décrites dans l'étude ASC-US/LSIL Triage Study (ALTS).^{7,4} Une comparaison du plan de l'étude, de la prévalence de la maladie et des caractéristiques de performance cliniques pour l'étude Hologic et ALTS est représentée au tableau 7. La différence des taux de CIN2+ observée entre les deux études peut refléter les différences de population ainsi que les différences de vérification de la maladie.

Tableau 7 : Comparaison de l'essai clinique Hologic et ALTS^{7,4}

Critère	ALTS	Hologic
Nombre de sites / d'états participants	4 / 4	89 / 22
Âge moyen des sujets	29	33
Sujets avec colposcopie terminée	1149 ^a	1347 ^b
Sujets sans lésion, sans biopsie (%)	25 %	28 %
Sujets sans lésion pathologique avec biopsie (%)	49 %	53 %
Sujets avec CIN1 (%)	15 %	14 %
Sujets avec CIN2+ (%)	11 %	5 %
Taux de détection pour CIN2+	96 %	93 %
Taux de détection pour CIN3+	96 %	100 %
Valeur prédictive négative pour CIN2+	98,9 %	99,1 %
Valeur prédictive négative pour CIN3+	99,5 %	100,0 %
Taux d'orientation vers un spécialiste de colposcopie	57 %	57 % ^c
Concordance PCR	82,7 %	86,1 %

^a Groupe de colposcopie immédiate de ALTS

^b Nombre de sujets avec état de maladie connu et résultats Cervista[®] HPV HR

^c Le taux d'orientation chez les femmes de 30 ans et plus a été de 43 %

Sensibilité analytique

L'ADN plasmidique d'HPV cloné, représentant les 14 types d'HPV détectés par le test Cervista[®] HPV HR, a été testé pour déterminer la sensibilité analytique individuelle de chaque type spécifique. Les valeurs des limites de détection individuelles (Limit of Detection, LoD) ont été calculées pour les 14 types d'HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) en fonction d'une mesure de la limite de blanc (Limit of Blank, LoB) et d'une mesure de variance de la population (SD_s) à partir de concentrations multiples de la cible HPV spécifique (directives CLSI / NCCLS EP17-A Vol. 24 N° 34). Neuf échantillons d'ADN, caractérisés comme étant négatifs pour HPV, isolés d'échantillons cervicaux ont été utilisés pour déterminer la valeur LoB (Rapport FAM FOZ = 1,20). Chaque ADN plasmidique d'HPV a été testé à des concentrations de 7 500, 5 000, 2 500 et 1 250 copies par réaction, chacun dans un contrôle de trois concentrations d'ADN génomique isolé d'une lignée de cellules négatives pour HPV (10 ng, 100 ng et 1 µg par réaction). Tous les échantillons positifs et négatifs ont été testés en réplicats de huit.

La limite de détection de chaque type d'HPV est indiquée dans le tableau 8. Les limites sont décrites en termes de rapport FAM FOZ et de plage du nombre de copies.

Tableau 8 : Résumé de la sensibilité analytique du test Cervista® HPV HR

Type d'ADN d'HPV	LoD (Nombre de copies / réaction)	LoD (Rapport FAM FOZ)	SD _s
16	1 250-2 500	1,34	0,08
18	1 250-2 500	1,34	0,08
31	1 250-2 500	1,30	0,06
33	2 500-5 000	1,31	0,07
35	5 000-7 500	1,34	0,09
39	2 500-5 000	1,30	0,06
45	1 250-2 500	1,31	0,06
51	2 500-5 000	1,35	0,09
52	1 250-2 500	1,28	0,04
56	1 250-2 500	1,37	0,10
58	2 500-5 000	1,35	0,09
59	2 500-5 000	1,35	0,09
66	2 500-5 000	1,30	0,06
68	2 500-5 000	1,30	0,06
Moyenne		1,324	0,074

Exactitude et spécificité comparées à une méthode de PCR / séquençage d'ADN

Une étude destinée à évaluer la capacité du test Cervista® HPV HR pour détecter l'ADN d'HPV à haut risque provenant d'échantillons cliniques a été réalisée. Les échantillons ont été caractérisés en utilisant une méthode de génotypage d'HPV qui utilise une amplification de la PCR dégénérée suivi de séquençage de type d'HPV spécifique. La méthode de PCR / séquençage a été utilisée comme le seul déterminant pour la présence d'ADN d'HPV.

L'étude a porté sur 192 échantillons conservés dans une solution PreservCyt®, dont 189 ont eu des résultats de séquençage clairs. Parmi ces 189 échantillons, deux échantillons étaient indéterminés par le test Cervista® HPV HR. Les résultats indéterminés n'ont pas été inclus dans l'analyse comparative du test Cervista® HPV HR et les méthodes de PCR / séquençage.

La proportion des résultats négatifs par PCR / séquençage qui étaient positifs par le test Cervista® HPV HR était de 5/187. Inversement, la proportion des résultats positifs par PCR / séquençage qui étaient négatifs par le test Cervista® HPV HR était de 11/187 (voir Tableau 9 ci-dessous).

Lorsque l'analyse a été faite de cette manière, une concordance générale de 91,4 % (171/187 ; IC de 95 % = 86,5 - 95,0) a été observée entre les méthodes, avec une concordance positive et négative de 89,8 % et 93,7 %, respectivement (IC de 95 % = 82,5 - 94,8 et 85,8 - 97,9).

Tableau 9 : Comparaison entre le test Cervista® HPV HR et la PCR avec séquençage spécifique de type pour la détection d'ADN d'HPV

		PCR / Séquençage		
		Négatif	Positif	Total
Test Cervista® HPV HR	Négatif	74	11	85
	Positif	5	97	102
	Total	79	108	187

Reproductibilité

Dans cette étude expérimentale, la reproductibilité générale du test Cervista® HPV HR a été évaluée à trois sites en utilisant un groupe de cellules cultivées positives et négatives pour HPV et des échantillons cervicaux positifs et négatifs pour HPV. L'ADN a été extrait de 2 ml d'échantillon cervical ou de cellules cultivées en suspension dans une solution PreservCyt®. L'ADN a été extrait en utilisant le kit d'extraction d'ADN Genfind®. Seize échantillons ont été testés à trois emplacements pendant cinq jours non consécutifs pendant une durée de deux semaines. Deux lots de kits Cervista® HPV HR et trois lots de kits d'extraction d'ADN Genfind® ont été utilisés pour l'étude.

La concordance jours / site a été évaluée en calculant la concordance de pourcentage entre tests pour les trois paires possibles à chaque jour / site. La concordance de pourcentage moyen et l'intervalle de confiance de 95 % exact unilatéral sont présentés d'abord pour chaque site (reproductibilité intra-site), puis entre les trois sites (reproductibilité inter-site).

La concordance entre jours / par site a été évaluée en calculant la concordance de pourcentage entre tests pour deux tests quelconques traités à deux jours séparés dans un site pour toutes les paires possibles. La concordance de pourcentage moyen et l'intervalle de confiance de 95 % exact unilatéral sont présentés d'abord pour chaque site (reproductibilité intra-site, inter-test), puis entre les trois sites (reproductibilité inter-site, inter-test).

La concordance entre sites a été évaluée en calculant la concordance de pourcentage entre tests pour deux tests quelconques traités à deux sites différents pour toutes les paires possibles [n = 3 (sites 1 et 2, sites 1 et 3, sites 2 et 3)]. La concordance de pourcentage moyen et l'intervalle de confiance de 95 % unilatéral sont présentés dans les tableaux 10 et 11.

Tableau 10 : Concordance de pourcentage entre jours (intra-site) du test HPV HR

Site	Nombre de comparaisons	Nombre de concordances	Pourcentage de concordance	Intervalle de confiance de 95 % unilatéral Limite basse
Site 1	200	200	100,0 %	96,3 %
Site 2	200	193	96,5 %	90,8 %
Site 3	200	200	100,0 %	96,3 %
Entre les 3 sites	600	593	98,8 %	96,9 %

Tableau 11 : Concordance de pourcentage entre sites du test HPV HR

Sites	Nombre de comparaisons	Nombre de concordances	Pourcentage de concordance	Intervalle de confiance de 95 % unilatéral Limite basse
Site 1 vs Site 2	500	490	98,0 %	96,6 %
Site 1 vs Site 3	500	500	100,0 %	99,4 %
Site 2 vs Site 3	500	490	98,0 %	96,6 %
Toutes les paires de site	1 500	1 480	98,7 %	97,9 %

Substances interférentes

Quatre échantillons cervicaux (un négatif pour HPV, trois positifs pour HPV) et trois échantillons de lignées de cellules (un négatif pour HPV, deux positifs pour HPV) ont été testés avec additions de substances pouvant être présentes dans l'échantillon cervical. Substances ajoutées aux échantillons : solution PreservCyt[®], deux types de produit pour injection vaginale, gelée spermicide, deux types de crème anti-fongique et des échantillons cliniques négatifs contenant du sang et du mucus visibles. La solution PreservCyt[®], le produit pour injection vaginale, la gelée spermicide et les crèmes anti-fongiques ont été ajoutés à deux concentrations, 0,5 % et 2 %. Ces concentrations ont été choisies afin de représenter des situations extrêmes pouvant survenir pendant le prélèvement d'échantillons si le col de l'utérus n'a pas été nettoyé avant l'obtention de l'échantillon. L'ADN a été isolé à partir d'échantillons purs et impurs en utilisant le kit d'extraction d'ADN Genfind[®] et a été testé avec le test Cervista[®] HPV HR pour évaluer les interférences causées par les substances introduites.

La gelée spermicide et les crèmes anti-fongiques contenant du clotrimazole ou du miconazole à une concentration d'échantillon de 2 % ont donné des résultats indéterminés et faussement négatifs. Pendant l'extraction d'ADN, la gelée spermicide a interféré avec la séparation des billes magnétiques dans le tampon 10 mM Tris, ce qui a résulté en une faible récupération d'ADN et en un échantillon d'ADN insuffisant pour les tests. Cette interférence se voyait à l'œil nu.

Les concentrations des substances indiquées ci-dessus requises pour provoquer l'échec des tests sont inhabituellement élevées et ne doivent pas exister dans les échantillons cliniques courants si le clinicien nettoie le col de l'utérus, selon la procédure normale, avant de prélever l'échantillon de cellules pour le test de Pap.

Le test Cervista[®] HPV HR a aussi été utilisé pour des composants qui pourraient être transférés par inadvertance pendant l'extraction d'échantillon en utilisant le kit d'extraction d'ADN Genfind[®]. L'ADN contenant trois concentrations (0 %, 5 % et 10 %) d'éthanol à 70 %, ou des billes magnétiques Genfind[®], a été testé pour évaluer l'interférence causée par les substances introduites. Une interférence a été observée quand 10 % du volume de l'échantillon d'ADN contenait de l'éthanol à 70 % ou les billes magnétiques.

Réactivité croisée

Un ensemble de bactéries, fungus et virus présents habituellement dans le conduit anogénital féminin, ainsi que plusieurs types de papillomavirus humains clonés à faible risque ou à risque indéterminé ont été testés avec Cervista[®] HPV HR pour évaluer la réactivité croisée éventuelle (voir Tableaux 12 à 14).

Tableau 12 : Les organismes indiqués ci-dessous ont été ajoutés à la solution PreservCyt[®] à des concentrations d'environ 1×10^5 cfu/ml et 1×10^7 cfu/ml. L'ADN de ces organismes et d'une lignée de cellules négative (Jurkat, 1×10^5 cellules/ml) a été extrait en utilisant le kit d'extraction d'ADN Genfind[®]. Tous les échantillons ont fourni des résultats négatifs avec le test Cervista[®] HPV HR.

<i>Candida albicans</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus epideridis</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>

Tableau 13 : L'ADN purifié obtenu à partir des organismes indiqués ci-dessous a été testé à des concentrations de 1×10^5 copies / réaction et de 1×10^7 copies / réaction en utilisant Cervista® HPV HR. Tous les échantillons ont donné des résultats négatifs.

Herpes simplex virus, type 1 (HSV-1)	<i>Chlamydia trachomatis</i>
Herpes simplex virus, type 2 (HSV-2)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Virus de l'immunodéficience humaine, type 1 (HIV-1, régions pol et env)	<i>Neisseria meningitides</i>
	<i>Mycoplasma hominis</i>

Tableau 14 : Des échantillons d'amplicon d'ADN ou de PCR purifiés clonés pour les types d'HPV suivants ont été testés à des concentrations de 1×10^5 copies / réaction et de 1×10^7 copies / réaction, en utilisant, sauf indication contraire, le test Cervista® HPV HR. Tous les échantillons ont donné des résultats négatifs.

Human papillomavirus type 1a	Human papillomavirus type 44
Human papillomavirus type 6	Human papillomavirus type 53
Human papillomavirus type 11	Human papillomavirus type 67*
Human papillomavirus type 42	Human papillomavirus type 70*
Human papillomavirus type 43	Gène de contrôle interne humain

*Les types de papillomavirus humain 67 et 70 ont donné des résultats positifs avec Cervista® HPV HR à 1×10^5 et 1×10^7 copies / réaction. En soumettant ces échantillons à un titrage plus poussé, des résultats négatifs ont été obtenus avec Cervista® HPV HR à 1×10^3 copies / réaction et 1×10^4 copies / réaction respectivement.

De plus, l'ADN extrait d'un ensemble de douze échantillons cervicaux conservés dans une solution PreservCyt® et confirmés précédemment contenir des types d'HPV à faible risque 6, 42, 43, 44, 53 ou 70 par PCR / séquençage ont aussi été testés et ont donné des résultats négatifs avec le test Cervista® HPV HR.

Précision

La reproductibilité et la précision intra-laboratoire du test Cervista® HPV HR ont été démontrées par une étude de 21 jours avec trois opérateurs différents, chacun exécutant deux tests par jour sur des groupes d'équipement attribués individuellement. Chaque test consistait en quatre plaques. Différentes grilles de plaques étaient utilisées pour les tests de la journée.

Chaque test consistait en échantillons d'ADN génomique isolés provenant de deux lignées de cellules positives pour HPV (SiHa - Type 16 et HeLa - Type 18), une lignée de cellules négatives pour HPV (Jurkat) et des échantillons préparés contenant de l'ADN plasmidique et de l'ADN Jurkat de : HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58, HPV59, HPV66 ou HPV68. Chaque échantillon a été testé en double à trois concentrations.

À 2 500 copies / réaction, les échantillons d'ADN plasmidique ont fourni 57,4 % (675/1 176) résultats positifs. À 5 000 copies / réaction, les échantillons d'ADN plasmidique ont fourni 97,2 % (1 143/1 176) résultats positifs. À 10 000 copies / réaction, les échantillons d'ADN plasmidique ont fourni 100,0 % (1 176/1 176) résultats positifs (voir Tableau 15).

Tableau 15 : Résumé des valeurs positives et négatives pour chaque condition d'échantillon testée.

Cible	Copies / réaction ^a ou cellules/ml extraites ^b	N	Positif pour HPV n (%)	Négatif pour HPV n (%)
HPV 16	2 500 ^a	84	82 (98 %)	2 (2 %)
	5 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
	10 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
HPV 18	2 500 ^a	84	64 (76 %)	20 (24 %)
	5 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
	10 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
HPV 31	2 500 ^a	84	58 (69 %)	26 (31 %)
	5 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
	10 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
HPV 33	2 500 ^a	84	13 (15 %)	71 (84 %)
	5 000 ^a	84	81 (96 %)	3 (4 %)
	10 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
HPV 35	2 500 ^a	84	1 (1 %)	83 (99 %)
	5 000 ^a	84	60 (71 %)	24 (29 %)
	10 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
HPV 39	2 500 ^a	84	52 (62 %)	32 (38 %)
	5 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
	10 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
HPV 45	2 500 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
	5 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
	10 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
HPV 51	2 500 ^a	84	77 (92 %)	7 (8 %)
	5 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
	10 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
HPV 52	2 500 ^a	84	21 (25 %)	63 (75 %)
	5 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
	10 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
HPV 56	2 500 ^a	84	64 (76 %)	20 (24 %)
	5 000 ^a	84	83 (99 %)	1 (1 %)
	10 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
HPV 58	2 500 ^a	84	60 (71 %)	24 (29 %)
	5 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
	10 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
HPV 59	2 500 ^a	84	16 (19 %)	68 (81 %)
	5 000 ^a	84	79 (94 %)	5 (6 %)
	10 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
HPV 66	2 500 ^a	84	40 (48 %)	44 (52 %)
	5 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
	10 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
HPV 68	2 500 ^a	84	43 (51 %)	41 (49 %)
	5 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)
	10 000 ^a	84	84 (100 %)	0 (0 %)

Cible	Copies / réaction ^a ou cellules/ml extraites ^b	N	Positif pour HPV n (%)	Négatif pour HPV n (%)
SiHa/Jurkat	2 500 SiHa / 97 500 Jurkat ^b	84	0 (0 %)	84 (100 %)
	5 000 SiHa / 95 000 Jurkat ^b	84	15 (18 %)	69 (82 %)
	20 000 SiHa / 80 000 Jurkat ^b	84	84 (100 %)	0 (0 %)
HeLa/Jurkat	1 250 HeLa / 98 750 Jurkat ^b	84	65 (77 %)	19 (23 %)
	2 500 HeLa / 97 500 Jurkat ^b	84	84 (100 %)	0 (0 %)
	10 000 HeLa / 90 000 Jurkat ^b	84	84 (100 %)	0 (0 %)
Jurkat	10 000 ^b	84	2 (2 %)	82 (98 %)
	20 000 ^b	84	0 (0 %)	84 (100 %)
	100 000 ^b	84	0 (0 %)	84 (100 %)

Performance du test Cervista® HPV HR sur des échantillons prélevés dans un liquide de conservation SurePath™ par rapport à des échantillons prélevés dans une solution PreservCyt®

Un total de 418 sujets ont participé à une étude de prélèvements pour obtenir des échantillons cervicaux par paires prélevés dans un liquide de conservation SurePath™ et dans une solution PreservCyt® Solution sur chaque sujet. Chaque paire d'échantillons a été testée avec le test Cervista® HPV HR. Un pourcentage d'accord total de 92% a été observé pour les résultats obtenus sur les échantillons prélevés dans le liquide de conservation SurePath™ par rapport aux résultats obtenus sur les échantillons prélevés dans la solution PreservCyt®.

Tableau 16 : Résumé des résultats du test Cervista® HPV HR sur des échantillons cervicaux co-prélevés dans un liquide de conservation SurePath™ et dans une solution PreservCyt®

	Résultats de l'échantillon SurePath™	Résultats de l'échantillon PreservCyt®
Total	418	418
% Positif	29,4 %	29,2 %
% Négatif	69,9 %	70,6 %
% Indéterminé	0,7 %	0,2 %

Références

1. National Cancer Institute, adresse Internet : www.cancer.gov (2008).
2. Meijer CJ, Snijders PJ, and Castle PE. 2006. Clinical utility of HPV genotyping. Gynecol Oncol 103: 12-17.
3. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, and Solomon D. 2007. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol 197(4): 346-55.
4. Sherman ME, Schiffman M, and Cox TJ. 2002. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). Jour Nat Can Inst 94(2): 102-107.
5. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, and Mody DR. 2004. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the college of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. Arch Path Lab Med 128: 1224-1229.

6. Wright TC, Jr., Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 2002; 287: 2120-2129.
7. Solomon D, Schiffman M, and Tarone R. 2001. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. Jour Nat Can Inst; 93(4): 293-299.
8. Mayrand MH, E Duarte-Franco, I Rodrigues, SD Walter, J Hanley. 2007. A Ferenczy, S Ratnam, F Coutlée, EL Franco. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer. N Engl J Med 357(16): 1579-1588.
9. Wheeler CM, WC Hunt, M Schiffman, PE Castle. 2006. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-Year risk of cervical cancer. J Infect Dis 194: 1291-1299.
10. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki A-B, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Can Jour Clin 2002; 53: 342-362.
11. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, Hatch K, Noller KL, Roach N, Runowicz C, Saslow D. 2004. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. Obstet Gynecol 103: 304-309.
12. Hall JG, Eis PS, Law SM, Reynaldo LP, Prudent JR, Marshall DJ, Allawi HT, Mast AL, Dahlberg JE, Kwiatkowski RW, de Arruda M, Neri BP, and Lyamichev VI. 2000. Sensitive detection of DNA polymorphisms by the serial invasive signal amplification reaction. PNAS 97(15): 8272-8277.

GUIDE DE DÉPANNAGE : PROCÉDURE DE TEST MANUEL POUR CERVISTA® HPV HR

Tableau 17 : Guide de dépannage

Problème	Cause possible	Solution possible
Volume insuffisant préparé pour les mélanges de réaction	Le nombre d'échantillons saisi dans l'onglet du logiciel « Assay Selection » est inférieur au nombre d'échantillons ajoutés à la plaque.	Recalculer manuellement la quantité de mélange de réaction nécessaire pour terminer la plaque entière.
		Recréer les imprimés de logiciel en utilisant le nombre correct d'échantillons.
	Volume de mélange de réaction en excès ajouté à la microplaque à 96 puits	Vérifier que des volumes de mélange de réaction corrects ont été ajoutés à chaque puits.
		Vérifier que les informations d'étalonnage sur le matériel sont à jour.

No Target Control affiche les résultats suivants : • Augmenter le gain pour l'acquisition 1 • Augmenter le gain pour l'acquisition 2 • Augmenter le gain pour les 2 acquisitions	Les réglages de gain du lecteur de microplaque à fluorescence sont trop bas et font tomber les valeurs du signal fluorescent brut au-dessous de la spécification minimum.	Augmenter les réglages de gain du fluoromètre pour les acquisitions désignées de manière à ce que No Target Control produise un signal minimum de 600 RFU et relise la plaque.
Des erreurs surviennent pendant l'importation des données : « Vérifier les paramètres de gain FAM et Red et relire la plaque complètement. (Les lectures partielles de plaques ne sont pas autorisées.) » « Vérifier les paramètres de gain FAM et relire la plaque complètement. (Les lectures partielles de plaques ne sont pas autorisées.) » « Vérifier les paramètres de gain Red et relire la plaque complètement. (Les lectures partielles de plaques ne sont pas autorisées.) »	Problèmes de fluoromètre	Voir le guide de dépannage dans le manuel d'utilisation du logiciel Invader Call Reporter[®], pour les problèmes de fluoromètre pouvant contribuer à cette erreur.
	La durée d'incubation a été plus longue que la durée recommandée.	Confirmer que l'incubation a été effectuée pendant la durée spécifiée à la température spécifiée.

No Target Control affiche les résultats suivants : % CV élevé (HPV NTC) % CV élevé (gDNA NTC)	Mélange de réactifs insuffisant ou inconsistant	- S'assurer que tous les échantillons, réactifs et mélanges de réaction sont mélangés complètement. - En ajoutant le mélange de réaction à chaque puits, placer les embouts au fond du puits (au-dessous de l'huile minérale) et pipeter lentement de haut en bas 3 ou 4 fois.
	Préparation des mélanges de réaction incorrecte	- Vérifier que tout le liquide est expulsé de l'embout de la pipette à chaque addition. - Vérifier que le réactif correct a été ajouté à chaque puits.
	Ajout incohérent de No Target Control ou du mélange de réaction à la microplaque	- Vérifier que les volumes de réactif corrects ont été ajoutés à chaque puits. - Vérifier que les informations d'étalonnage sur le matériel sont à jour. - Examiner visuellement les volumes des puits de la plaque pour s'assurer qu'ils sont constants.
	Contamination soupçonnée pendant l'addition d'échantillon ou la préparation du mélange de réaction	- Utiliser des embouts anti-aérosol sans nucléase et des tubes stériles pour préparer les mélanges de réaction. - Porter des gants pour préparer le test. - S'assurer que les embouts des pipettes touchent uniquement la solution distribuée. - Ne pas toucher les embouts de pipette avec les mains. - Nettoyer les surfaces du laboratoire avec des produits appropriés.
	Évaporation d'échantillon	Vérifier l'addition d'huile minérale à chaque puits.
	Bulles d'air dans les puits de réaction	Si possible, centrifuger les plaques avant l'acquisition par fluorescence.
	Les mélanges de réaction préparés n'ont pas été utilisés pendant la période recommandée.	Utiliser les mélanges de réaction dans les 30 minutes de leur préparation.
Le/les contrôles affichent un résultat « Témoin non valide »	Mélange de contrôles insuffisant ou incohérent	- S'assurer que tous les contrôles et les réactifs sont mélangés complètement et uniformément. - En ajoutant le mélange de réaction à chaque puits, placer les embouts au fond du puits (au-dessous de l'huile minérale) et pipeter lentement de haut en bas 3 ou 4 fois.
	Ajout du mélange de réaction incohérent	Vérifier que tout le liquide est expulsé de l'embout de la pipette à chaque addition.

	Ajout de contrôle insuffisant ou incohérent	• Vérifier que le contrôle correct a été ajouté à chaque puits. • Vérifier que le volume de contrôle correct a été ajouté à chaque puits. • Vérifier les informations d'étalonnage sur le matériel. • Examiner visuellement les volumes des puits de la plaque pour s'assurer qu'ils sont constants.
	Un/des contrôles corrects n'ont pas été ajoutés à la plaque ou n'ont pas été ajoutés à la position de plaque correcte.	Vérifier que les contrôles corrects ont été ajoutés aux positions de plaque correctes.
	La durée d'incubation a été plus courte que la durée recommandée.	Confirmer que l'incubation a été effectuée pendant la durée spécifiée à la température spécifiée.
	Contamination soupçonnée pendant l'ajout d'échantillon	Utiliser des embouts anti-aérosol sans DNase / RNase et des tubes stériles pendant la préparation.
		Porter des gants pour préparer le test.
		S'assurer que les embouts des pipettes touchent uniquement la solution distribuée.
		Ne pas toucher les embouts de pipette avec les mains.
		Nettoyer les surfaces du laboratoire avec des produits appropriés.
	Évaporation d'échantillon	Vérifier l'ajout d'huile minérale à chaque puits.
	Orientation de plaque inappropriée	Pour scanner la plaque, l'orienter de manière à ce que A-1 soit dans le coin supérieur gauche.
	Bulles d'air dans les puits de réaction	Si possible, centrifuger les plaques avant l'acquisition par fluorescence.
	Les mélanges de réaction préparés n'ont pas été utilisés pendant la période recommandée.	Utiliser les mélanges de réaction dans les 30 minutes de leur préparation.

L'échantillon affiche un résultat « IND : % CV élevé »	Mélange d'échantillons insuffisant ou incohérent	• S'assurer que tous les échantillons et les réactifs sont mélangés complètement. • En ajoutant le mélange de réaction à chaque puits, placer les embouts au fond du puits (au-dessous de l'huile minérale) et pipeter lentement de haut en bas 3 ou 4 fois.
	Ajout du mélange de réaction incohérent	• Vérifier que tout le liquide est expulsé de l'embout de la pipette à chaque addition. • Vérifier que l'échantillon correct a été ajouté à chaque puits.
	Ajout d'échantillon incohérent	• Vérifier que le volume d'échantillon correct a été ajouté à chaque puits. • Vérifier que les informations d'étalonnage sur le matériel sont à jour. • Examiner visuellement les volumes des puits de la plaque pour s'assurer qu'ils sont constants.
	Contamination soupçonnée pendant l'ajout d'échantillon	Utiliser des embouts anti-aérosol sans DNase / RNase et des tubes stériles pendant la préparation.
		Porter des gants pour préparer le test.
		S'assurer que les embouts des pipettes touchent uniquement la solution distribuée.
		Ne pas toucher les embouts de pipette avec les mains.
		Nettoyer les surfaces du laboratoire avec des produits appropriés.
	Évaporation d'échantillon	Vérifier l'ajout d'huile minérale à chaque puits.
	Bulles d'air dans les puits de réaction	Si possible, centrifuger les plaques avant l'acquisition par fluorescence.
	Les mélanges de réaction préparés n'ont pas été utilisés pendant la période recommandée.	Utiliser les mélanges de réaction dans les 30 minutes de leur préparation.

L'échantillon affiche un résultat « IND : gDNA faible »	Nombre de cellules de l'échantillon insuffisant	- Mélanger l'échantillon et répéter l'extraction d'ADN. - Vérifier que le volume d'échantillon correct a été ajouté à chaque puits. - Vérifier que la procédure appropriée a été suivie pour l'extraction d'ADN.
	Erreur d'extraction d'ADN soupçonnée	
	Quantité d'ADN insuffisante utilisée dans le test	
	Inhibition de l'échantillon d'ADN	Répéter l'extraction d'ADN de l'échantillon. Voir le mode d'emploi, section Caractéristiques de performance (substances interférentes).
	Le/les échantillons d'ADN peuvent ne pas avoir été complètement dénaturés.	Vérifier que l'échantillon a été dénaturé à la température correcte et pendant la durée appropriée.
L'échantillon affiche un résultat « IND : HPV FOZ faible »	Erreur d'extraction d'ADN soupçonnée	- Répéter l'extraction d'ADN de l'échantillon. - Vérifier que la procédure appropriée a été suivie pour l'extraction d'ADN. - Voir le mode d'emploi, section Caractéristiques de performance (substances interférentes).
	Inhibition de l'échantillon d'ADN	
Volume d'ADN insuffisant	Volume d'élution insuffisant pendant l'extraction d'ADN	Répéter l'extraction d'ADN de l'échantillon.
		Vérifier que la procédure appropriée a été suivie pour l'extraction d'ADN.
Nombre élevé d'échantillons d'ADN avec des valeurs positives FAM FOZ dans les trois mélanges de réaction	Erreur d'extraction d'ADN soupçonnée	- Répéter l'extraction d'ADN de l'échantillon. - Vérifier que la procédure appropriée a été suivie pour l'extraction d'ADN.
	Contamination soupçonnée du réactif d'extraction d'ADN	

PANNES DU SYSTEME CERVISTA® MTA

Reportez-vous à la section Pannes du manuel d'utilisation du Cervista® MTA (Numéro de la pièce : MAN-02378-002) pour les systèmes Cervista® MTA.

Informations de contact :

**Fabricant :**

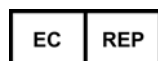
Hologic, Inc.
502 S. Rosa Road,
Madison, WI, 53719 USA
Téléphone : 608.273.8933
Site web : www.hologic.com

Assistance technique :

L'accès à l'Assistance technique en dehors des États-Unis sera indiqué par votre représentant local.

Revendeurs :

Veuillez contacter Hologic pour obtenir une liste des revendeurs du monde entier.
Téléphone : 608.273.8933
Site web : www.hologic.com

**Représentant agréé de la Communauté européenne :**

Hologic UK Ltd.
Link 10, Napier Way
Crawley, West Sussex
RH10 9RA Royaume-Uni
+44 (0) 1293 522 080

AVIS AU DESTINATAIRE CONCERNANT LA LICENCE LIMITÉE

L'acceptation de ce produit fourni par Hologic ou l'un de ses distributeurs agréés inclut une licence limitée non exclusive et incessible en vertu de certains droits de propriété intellectuelle détenus par Hologic. L'unique objet de cette licence est l'utilisation du produit au moyen des méthodes prévues. Cette licence limitée ne comprend pas de licence d'utilisation du produit pour la recherche ou le développement de nouveaux produits, la fabrication de produits, la rétro-ingénierie, l'amélioration de la technologie du produit ou tout autre but commercial. Le client n'est pas autorisé à transférer ce produit à un tiers à quelque fin que ce soit sans le consentement écrit explicite de Hologic. Sauf stipulation contraire dans le présent paragraphe, aucune licence n'est accordée de manière explicite, implicite ou par préclusion.

Afin d'obtenir des informations concernant la disponibilité de licences supplémentaires pour pratiquer les méthodologies brevetées, veuillez contacter le service juridique à l'adresse ci-dessous :

Legal Department, Hologic, Inc., 502 South Rosa Rd., Madison, WI, 53719, USA, 01.608.273.8933.

Le test Cervista® HPV HR utilise des composants chimiques et spécifiques Invader® exclusifs couverts par les numéros de brevets américains 5,614,402 ; 5,795,763 ; 5,846,717 ; 5,985,557 ; 5,994,069 ; 6,001,567 ; 6,090,543 ; 6,090,606 ; 6,348,314 ; 6,458,535 ; 6,555,357 ; 6,562,611 ; 6,635,463 ; 6,673,616 ; 6,759,226 ; 6,872,816 ; 6,875,572 ; 6,913,881 ; 7,060,436 ; 7,067,643 ; 7,087,381 ; les numéros de brevets canadiens 2,163,015 ; 2,203,627 ; les numéros de brevets australiens 694,736 ; 731,062 ; 737,449 ; 738,849 ; 744,369 ; 779,443 ; 781,188 ; le numéro de brevet japonais 3,665,648 ; le numéro de brevet européen 711,361. Tous les brevets américains et étrangers, selon l'applicabilité, qui sont publiés ou peuvent l'être en ce qui concerne de telles applications pour les brevets ; et toutes les applications de brevets des États-Unis et étrangers et brevets publiés là où ils sont applicables dont le sujet en totalité ou partiellement est apte au bénéfice de la date d'enregistrement de l'un quelconque de ces brevets / applications de brevets répertoriés dans cette notice de produit.

GARANTIE LIMITÉE DU PRODUIT

GARANTIES. Le client d'origine a la garantie que les performances du matériel, des fournitures et des logiciels sont conformes aux spécifications publiées du produit pendant un (1) an à compter de la date d'installation (le cas échéant) ou de la date de la livraison, au premier des deux termes échu. Les options après-vente et les accessoires sont garantis pendant six (6) mois, et les tubes à rayon X sont garantis au prorata linéaire comme stipulé dans le cahier des charges correspondant (« Période de garantie »). Les pièces de rechange sont garanties pendant le reste de la Période de garantie ou pendant quatre-vingt-dix (90) jours à compter de la livraison, la durée la plus longue prévalant. Les consommables sont garantis conformément aux spécifications publiées pendant une période se terminant à la date d'expiration indiquée sur leurs emballages respectifs. Il est garanti que les prestations seront fournies dans les règles de l'art. Hologic ne garantit pas que l'utilisation des produits sera continue ou sans erreur, ou que les produits fonctionneront avec des produits fournis par des tiers non agréés par Hologic. L'ENTIÈRE RESPONSABILITÉ D'HOLOGIC EN MATIÈRE DE GARANTIE EST EXPLICITEMENT LIMITÉE À LA RÉPARATION OU AU REMPLACEMENT DU PRODUIT (À LA DISCRÉTION D'HOLOGIC ET SOUS LA FORME ORIGINALE D'EXPÉDITION DU PRODUIT), LA CORRECTION D'UNE PRESTATION FAISANT L'OBJET D'UNE RÉCLAMATION, OU, À LA DISCRÉTION D'HOLOGIC, LE REMBOURSEMENT OU L'OCTROI D'UN AVOIR AU CLIENT POUR UNE SOMME ÉQUIVALENTE AU PRIX OU AUX HONORAIRES PRATIQUÉS PAR HOLOGIC. LES GARANTIES SUSMENTIONNÉES REMPLACENT ET EXCLUENT TOUTES LES AUTRES GARANTIES NON EXPLICITEMENT EXPOSÉES DANS LES PRÉSENTES, QU'ELLES SOIENT EXPLICITES OU IMPLICITES PAR EFFET DE LA LOI OU AUTREMENT, Y COMPRIS MAIS SANS S'Y LIMITER TOUTES LES GARANTIES IMPLICITES DE QUALITÉ MARCHANDE ET D'ADÉQUATION À UN USAGE PARTICULIER. CETTE GARANTIE LIMITÉE EST ACCORDÉE UNIQUEMENT AU CLIENT D'ORIGINE. AUCUN TIERS, Y COMPRIS MAIS SANS S'Y LIMITER LES CLIENTS DU CLIENT, NE PEUT EN BÉNÉFICIER NI S'Y FIER. CETTE GARANTIE EST NULLE SI LE PRODUIT EST CÉDÉ PAR LE CLIENT À UNE ENTITÉ QUI DÉTIENT MOINS DE CINQUANTE (50) POURCENT DU PRODUIT. CERTAINS ÉTATS N'AUTORISENT PAS L'EXCLUSION DES GARANTIES IMPLICITES, PAR CONSÉQUENT IL EST POSSIBLE QUE LES EXCLUSIONS CI-DESSUS NE S'APPLIQUENT PAS À VOTRE CAS. VOUS POUVEZ ÉGALEMENT BÉNÉFICIER D'AUTRES DROITS, QUI VARIENT D'UN ÉTAT À L'AUTRE. Ces garanties ne s'appliquent pas à un quelconque article qui : (a) fait l'objet d'une réparation, d'un déplacement ou d'une modification effectué(e) par un personnel d'entretien non agréé par Hologic ; (b) est soumis à une contrainte excessive (notamment thermique ou électrique), à une tension ou un mauvais usage ; (c) est stocké, entretenu ou utilisé de manière non conforme aux spécifications ou instructions correspondantes d'Hologic ; ou (d) est indiqué comme étant fourni conformément à une garantie n'émanant pas d'Hologic, ou pendant sa période de conception ou en l'état.

DEMANDES DE GARANTIE ET RECOURS. En cas de demande de garantie, Hologic fournira des articles neufs ou réparés en remplacement de toute pièce d'équipement, composant ou consommable faisant l'objet d'un non-respect de garantie, et mettra en œuvre les efforts raisonnables pour, en cas de dysfonctionnement ou de bogue d'un logiciel qui empêche un fonctionnement conforme aux spécifications techniques, apporter rapidement une correction ou une solution de rechange. Hologic peut également choisir de rembourser ou d'octroyer un avoir au client pour un montant équivalent au prix d'achat de l'équipement, du composant, du logiciel, du consommable ou du service défectueux. Les articles remplacés deviendront la propriété d'Hologic. Toutes les demandes seront initiées en contactant Hologic pendant la période de garantie applicable et trente (30) jours après la prise de connaissance de l'infraction ou de la non-conformité. Hologic doit se voir accorder un accès raisonnable à la possibilité d'inspecter tous les éléments concernés. Si Hologic et le client ne sont pas en mesure de résoudre une demande et si le client n'a pas informé Hologic dans un délai d'un (1) an après la demande, le client ne sera plus autorisé à intenter une action en justice par la suite. Ces recours incluront l'entière responsabilité d'Hologic et le recours exclusif du client en cas de non-respect de la garantie. Ils remplacent toute autre action en justice ou en recours.

LIMITE DE RESPONSABILITÉ. HOLOGIC NE SERA PAS TENU POUR RESPONSABLE DE TOUTE PERTE, DOMMAGE OU FRAIS PARTICULIER, ACCESSOIRE, PUNITIF, EXEMPLAIRE OU INDIRECT (Y COMPRIS MAIS SANS S'Y LIMITER, LES PERTES DE PROFITS, DE DONNÉES OU DE JOUISSANCE) RÉSULTANT DIRECTEMENT OU INDIRECTEMENT DE LA VENTE, DE LA MANIPULATION, DE L'ENTRETIEN OU DE L'UTILISATION DU PRODUIT COMMANDÉ OU FOURNI, OU DE TOUTE CAUSE Y AFFÉRANT SAUF EN CAS D'ACCORD ÉCRIT EXPLICITE ENTRE LES PARTIES. À L'EXCEPTION D'UN DOMMAGE CORPOREL OU D'UN DÉCÈS DANS LA LIMITE RÉSULTANT D'ACTES DE NÉGLIGENCE, D'ACTES INTENTIONNELLEMENT ABUSIFS OU D'OMISSIONS DE LA PART DE HOLOGIC, EN AUCUNE CIRCONSTANCE HOLOGIC NE SERA TENU POUR RESPONSABLE EN VERTU D'UNE THÉORIE JURIDIQUE OU D'UNE CAUSE QUELLE QU'ELLE SOIT, QUE CE SOIT SUR LA BASE D'UNE GARANTIE, D'UN CONTRAT, D'UN DÉLIT, D'UNE NÉGLIGENCE OU DE TOUTE AUTRE THÉORIE, MÊME EN CAS DE NOTIFICATION D'UNE TELLE POSSIBILITÉ, ET NE SERA TENU DE VERSER UN QUELCONQUE MONTANT SUPÉRIEUR AU PRIX OU AUX HONORAIRES REÇUS PAR HOLOGIC.

Hologic®, Cervista®, Cleavase®, Invader®, Invader Call Reporter®, PreservCyt® et ThinPrep® sont des marques déposées de Hologic Inc. Toutes les autres marques commerciales / marques déposées dont il est fait référence dans cette notice de produit sont la propriété de leurs compagnies respectives.

Certains composants de l'analyse d'acide nucléique, comme par exemple des procédés et compositions spécifiques pour la manipulation ou la visualisation d'acides nucléiques pour l'analyse, pourront être couverts par un ou plusieurs brevets appartenant à d'autres parties. De la même manière, les acides nucléiques qui contiennent des séquences nucléotides spécifiques pourront être brevetés. La fabrication, l'utilisation ou la vente de tels composants ou acides nucléiques pourra nécessiter une ou plusieurs licences. Rien dans ce document ne peut être interprété comme une autorisation ou une licence implicite à fabriquer, utiliser ou vendre n'importe lequel des composants ou acides nucléiques cités, sous l'un quelconque de ces brevets.

©2011 Hologic, Inc.

Numéro de pièce 15-3053-901, Révision 103

HOLOGIC®